



## Caso clínico

### ENFERMEDAD DE DARIER-WHITE

**Viviana Parra\*, Ángeles Aredes\*\*, Fernanda Flores\*\*, Carolina Innocenti\*\*\***

\* Servicio de Dermatología. Hospital Luis Lagomaggiore. Prof. Titular Área de Dermatología F.C.M., U.N.CUYO

\*\* Concurrencia Programada. Servicio de Dermatología. Hospital Luis Lagomaggiore

\*\*\* Dermatopatología. Servicio de Dermatología Hospital Luis Lagomaggiore

Correo electrónico de contacto: [vivianaparra@arnet.com.ar](mailto:vivianaparra@arnet.com.ar)

## Caso clínico

Paciente de 19 años de edad, sin antecedentes patológicos relevantes. Refiere desde la infancia una dermatosis familiar (presente también en su madre y hermano) con empeoramiento en los meses de verano.

Al examen físico se observó pápulas y pústulas diseminadas en cuero cabelludo y pápulas hiperqueratósicas de color pardo anaranjado localizadas en tronco, muslos y miembros superiores. En las uñas se constató la presencia de líneas rojas y blancas. Las lesiones fueron fétidas y ocasionaban prurito. Mucosa oral normal.



Foto N°1: pápulas hiperqueratósicas en pecho



Foto N°2: Pápulas en dorso



Foto N°3: Lesiones ungueales



Foto N°4: Manifestación en cuero cabelludo

Se efectuó biopsia de una pápula en el tronco, y en el examen histopatológico se observó acantosis, hendiduras suprabasales y células acantolíticas disqueratósicas en todo el espesor de la epidermis. (Foto N°5)

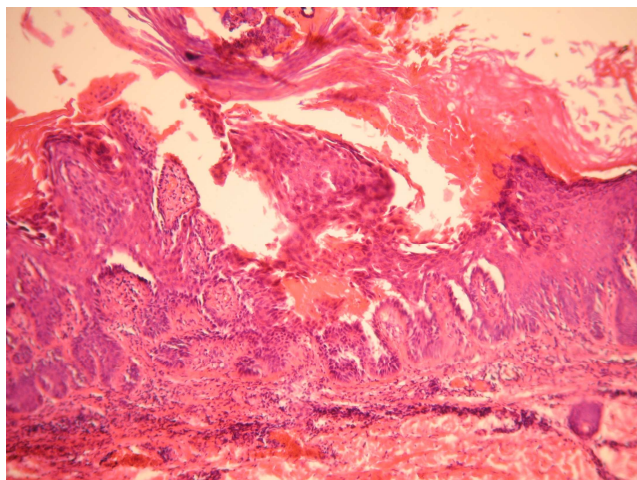


Foto N° 5: Acanthosis y hendidura suprabasal.

Se realizó tratamiento con cefalexina 500 mg cada 6 horas VO y antibioticoterapia tópica con buena respuesta.

### **Discusión**

La enfermedad de Darier-White es una rara genodermatosis, descrita por Darier en 1889 bajo la denominación de *psorospermosse folliculaire végétante*, y por White como *keratosis folliculaire*. Se transmite en forma autosómica dominante y se caracteriza histológicamente por la asociación de acantolisis y alteración de la queratinización.

Es una enfermedad rara, presentándose en 1/100.000 Suecos y 1/40.000 ingleses. Afecta a ambos sexos por igual, pudiendo expresarse en forma variable en distintos miembros de una familia.

El gen identificado responsable de la enfermedad es el ATP2A2, localizado en el cromosoma 12q23-q24.1. Codifica la isoforma 2 de la enzima  $\text{Ca}^{++}$  adenosintrifosfatasa (ATPasa) del retículo sarcoplasmático/endoplasmático (SERCA2), una bomba transportadora de  $\text{Ca}^{++}$  desde el citosol hasta la luz del retículo endoplasmático. El

resultado del mal funcionamiento del  $\text{Ca}^{++}$  intracelular resulta en una pérdida de adhesión de las células suprabasales (acantolisis) y apoptosis (disqueratosis).

### **Manifestaciones clínicas**

Las lesiones pueden comenzar en la infancia, pero habitualmente se hacen evidentes en la 2da o 3ra década de la vida.

Se caracteriza por pápulas queratósicas naranja amarillentas, predominantemente en zonas seboreicas (tronco y flancos). Los grandes pliegues como los axilares, inguinales y submamarios se ven comprometidos frecuentemente mediante la formación de grandes placas con superficie exofítica.

Las manos están afectadas en el 98% de los pacientes, observándose pits en palmas y pápulas hiperqueratósicas pequeñas en dorso, indistinguibles de las verrugas planas.

La afectación ungueal es característica. Pueden observarse bandas longitudinales blanquecinas o rojas que se disponen desde la lúnula al borde libre de la uña, estrías longitudinales e hiperqueratosis subungueal. Es típica la lesión en forma de V por combinación de bandas longitudinales.

En boca se observan lesiones en el 50% de los pacientes según algunas series, y varía desde pequeñas pápulas a grandes placas dispuestas especialmente en el paladar. Algunos pacientes presentan edema intermitente de la parótica que desencadena metaplasia del conducto parotideo con obstrucción de las glándulas salivares.

Los síntomas predominantes, son el prurito, dolor por la maceración y el olor fétido.

La severidad de la enfermedad es impredecible, evolucionando con exacerbaciones y remisiones causadas por el calor, la humedad, la exposición solar, toma de medicamentos, uso de esteroides o trauma mecánico. En el transcurso de la enfermedad se pueden desencadenar infecciones, especialmente por *Staphylococcus*

*aureus*, pudiendo tener un desenlace fatal y agravada por factores locales como el aumento de temperatura, sudoración y maceración. Esto ocasiona el desarrollo del olor desagradable característico que limita la vida social del paciente.

Otras complicaciones son trastornos neuropsiquiátricos como epilepsia, retraso mental y esquizofrenia, alteraciones gastrointestinales en el 10 al 15% de los casos y asociación con carcinoma epidermoide, quistes óseos, agenesia renal y tiroiditis autoinmune.

Se han descrito numerosas formas clínicas como la hipertrófica, linear o zosteriforme y la vésico ampollar (especialmente en áreas fotoexpuestas) y subtipos como el acral hemorrágico y los segmentarios 1 y 2.

En la histopatología se describe hiperqueratosis, acantolisis suprabasal y disqueratosis focal con dos tipos diferentes de células: “cuerpos redondos” (correspondientes al estrato espinoso) y “granos” (en las capas superiores de la epidermis). En dermis infiltrado inflamatorio perivascular.

Los diagnósticos diferenciales incluyen acroqueratosis verruciforme de Hopf, dermatitis seborreica extensa, enfermedad de Grover, enfermedad de Haley- Haley y pioderma vegetante, entre otros.

### **Tratamiento**

Como medidas generales, se recomienda evitar factores desencadenantes, usando ropa ligera, fotoprotección y cuidado diario de la piel con jabones antibacterianos y cremas emolientes.

Los retinoides tópicos son usados desde 1968 con buenos resultados, especialmente en las formas clínicas localizadas. El acitretin y la isotretinoína son eficaces en el 90% de los casos, pero con alta tasa de recurrencia, por lo que son recomendados sólo en casos de enfermedad grave.

También se ha descrito el uso de 5-fluoracilo tópico al 1%, calcipotriol (dudosa eficacia), ciclosporina, tazarotene y diltiazem con buenos resultados. La cirugía y la terapia laser, fotodinámica o radiante, han sido utilizadas con éxito variable pero requiere experiencia para evitar la formación de queloides. También se ha utilizado toxina botulínica.

Finalmente, considerando la limitación de las actividades sociales que implica esta enfermedad, es recomendable el apoyo psicológico y, en los casos graves y formas muy discapacitantes estaría indicado el asesoramiento genético.

## Referencias bibliográficas

1. Helm TN, Li A, Gaddi N. What is your diagnosis? Linear Darier disease. *Cutis* 2010;86:224, 237-8.
2. Savignac M, Edir A, Simon M, Hovnanian A. Darier disease : A disease model of impaired calcium homeostasis in the skin. *Biochim Biophys Acta* 2010;15:117-119.
3. Huo J, Liu Y, Ma J, Xiao S. A novel splice-site mutation of ATP2A2 gene in a Chinese family with Darier disease. *Arch Dermatol Res* 2010;302:769-72.
4. Yusuf SM, M-ohammed AZ, Uloko AE. Type 2 segmental Darier's disease in a twelve-year-old Nigerian male--a case report. *Niger J Med* 2009;18:413-5.
5. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:40-50.
6. Susan M. Cooper and Susan M. Burge. Darier's Disease. *Epidemiology, Pathophysiology, and Management. Am J Clin Dermatol* 2003;4:97-105.
7. Gordon-Smith K, Jones LA, Burge SM, Munro CS, Tavadia S, Craddock N. The neuropsychiatric phenotype in Darier disease. *Br J Dermatol* 2010;163:515-22.
8. Matsui K, Makino T, Nakano H, Furuichi M, Sawamura D, Shimizu T. Squamous cell carcinoma arising from Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e1015.
9. Okada E, Nagai Y, Motegi S, Tamura A, Ishikawa O. Fatal case of Darier's disease with recurrent severe infections. *Acta Derm Venereol* 2009;89:408-9.
10. Le Bidre E, Delgade M, Celerier P, De Muret A, Lorette G. Efficacy and risks of topical 5-fluorouracil in Darier's disease. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:455-9.
11. Kittridge A, Wahlgren C, Fuhrer R, Zirwas M, Patton T. Treatment of recalcitrant Darier's disease with electron beam therapy. *Dermatol Ther* 2010;23:302-4.
12. Brown VL, Kelly SE, Burge SM, Walker NP. Extensive recalcitrant Darier disease successfully treated with laser ablation. *Br J Dermatol* 2010;162:227-9.

13. Avery HL, Hughes BR, Coley C, Cooper HL. Clinical improvement in Darier's disease with photodynamic therapy. *Australas J Dermatol* 2010;51:32-5.